

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

 Select All Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Format

Display Selected

Free

1.  1/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2006 Thomson Derwent. All rts. reserv.

013243382

WPI Acc No: 2000-415264/200036

XRAM Acc No: C00-126044

Crude drug extract for oral liquid formulations, which is stable at acidic pH

Patent Assignee: TAISHO PHARM CO LTD (TAIS )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 2000038345	A	20000208	JP 98205193	A	19980721	200036 B

Priority Applications (No Type Date): JP 98205193 A 19980721

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

JP 2000038345 A 4 A61K-035/78

Abstract (Basic): JP 2000038345 A

NOVELTY - The crude drug extract is blended with polyoxyethylene or polyoxypropylene glycol. The mixture is then mixed with liquid formulation of pH 2.2-3.8.

DETAILED DESCRIPTION - An INDEPENDENT CLAIM is also included for method of stabilizing crude drug extract.

USE - For oral liquid formulations.

ADVANTAGE - The stability of the liquid formulation containing the crude drug extract is maintained over a long time period without the formation of precipitate or cloudiness.

pp; 4 DwgNo 0/0

Title Terms: CRUDE; DRUG; EXTRACT; ORAL; LIQUID; FORMULATION; STABILISED;

ACIDIC; PH

Derwent Class: A14; A25; A96; B04; B07

International Patent Class (Main): A61K-035/78

International Patent Class (Additional): A61K-009/08; A61K-047/30

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2006 Thomson Derwent. All rights reserved.

 Select All Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Display Selected

Format

Free

© 2006 Dialog, a Thomson business

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2003-146880

(P2003-146880A)

(43)公開日 平成15年5月21日(2003.5.21)

(51)Int.Cl.<sup>1</sup>  
A 6 1 K 31/51  
9/08  
47/04  
47/12  
47/40

識別記号

F I  
A 6 1 K 31/51  
9/08  
47/04  
47/12  
47/40

マークコード(参考)  
4 C 0 7 6  
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 8 頁)

(21)出願番号 特願2001-343377(P2001-343377)

(22)出願日 平成13年11月8日(2001.11.8)

(71)出願人 000002934  
武田薬品工業株式会社  
大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号  
(72)発明者 沢井 智代  
大阪府吹田市山田南50番1号  
(72)発明者 横川 勝之  
大阪府大阪市住之江区北加賀屋5丁目5番  
44-1314号  
(72)発明者 片岡 城澄  
大阪府大阪市城東区関目3丁目13番2号  
(74)代理人 100062144  
弁理士 育山 葵 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ビタミンB<sub>1</sub>類含有内服用液剤

(57)【要約】

【課題】 ビタミンB<sub>1</sub>類を含有する液剤におけるビタミンB<sub>1</sub>類の安定性向上。

【解決手段】 ビタミンB<sub>1</sub>類またはその誘導体を配合した内服用液剤において、シクロデキストリンを添加することにより安定性を向上させる。

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 シクロデキストリンを配合することを特徴とするビタミンB<sub>1</sub>類含有内服用液剤。

【請求項2】 シクロデキストリンがβ-シクロデキストリンである請求項1記載の内服用液剤。

【請求項3】 液剤のpHが2~7の範囲である請求項1記載の内服用液剤。

【請求項4】 さらに有機酸または無機酸を含有する請求項1記載の内服用液剤。

【請求項5】 シクロデキストリンを配合することを特徴とするビタミンB<sub>1</sub>類含有内服用液剤におけるビタミンB<sub>1</sub>類の安定化方法。

【請求項6】 シクロデキストリンがβ-シクロデキストリンである請求項5記載の安定化方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、有効成分としてビタミンB<sub>1</sub>類を含有する保存安定性に優れた内服用液剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 ビタミンB<sub>1</sub>類は神経組織、筋肉、心臓の動きを正常化させ、精神状態を安定化させることが知られている。特にストレスが多いときには有効であり、不足すると、疲労感、下半身のだるさ、手足のしびれなどの症状が起こりやすくなる。すなわち、ビタミンB<sub>1</sub>類は高度情報化社会におけるストレスの除去や治療の補助手段として有効である。一方、医薬品の流通の面から、ビタミンB<sub>1</sub>類は、3年以上の品質保証期間が求められ、医薬品申請上も25℃、3年または40℃、6カ月経過しても、ビタミンB<sub>1</sub>類の残存率が製品の表示量の90%以上という安定性を確保することが必須である。しかし、ビタミンB<sub>1</sub>類は、液剤中では不安定であって、液剤中の保存安定性の確保が難しく、製品の表示量を90%以上とするために、医薬品製造指針においても申請上の配合量の15%過剰量まで配合することが認められている。このようにビタミンB<sub>1</sub>類は、液剤中の保存安定性の確保が難しく、これを改善するために様々なビタミンB<sub>1</sub>類の安定化技術が提案されている。例えば、ビタミンB<sub>1</sub>含有液状剤に脂肪を配合したり（特開平9-12458号）、ビタミンB<sub>1</sub>類にアラニン、リジンおよびプロリンを配合したり（特開平11-35467号）、ビタミンB<sub>1</sub>類と生葉配合液剤中に塩化物イオンを添加したり（特開平11-171793号）、ビタミンB<sub>1</sub>類に硝酸イオンを含有する植物を配合する（特開平11-286445号）こと等が提案されている。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、ビタミンB<sub>1</sub>類を含有する液剤におけるビタミンB<sub>1</sub>類の保存安定性の確保を目的とする。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、鋭意研究した結果、シクロデキストリン、とりわけβ-シクロデキストリンがビタミンB<sub>1</sub>類およびその誘導体の安定性を向上させることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】 すなわち、本発明は、（1）シクロデキストリンを配合することを特徴とするビタミンB<sub>1</sub>類含有内服用液剤、（2）シクロデキストリンがβ-シクロデキストリンである上記（1）記載の内服用液剤、（3）液剤のpHが2~7の範囲である上記（1）記載の内服用液剤、（4）さらに有機酸または無機酸を含有する上記（1）記載の内服用液剤、（5）シクロデキストリンを配合することを特徴とするビタミンB<sub>1</sub>類含有内服用液剤におけるビタミンB<sub>1</sub>類の安定化方法、（6）シクロデキストリンがβ-シクロデキストリンである上記（5）記載の安定化方法を提供するものである。

## 【0006】

【発明の実施の形態】 本明細書における「ビタミンB<sub>1</sub>類」には、ビタミンB<sub>1</sub>類およびその誘導体が含まれ、例えば、チアミン、チアミンの薬学的に許容される塩（例えば、チアミン塩酸塩、チアミン硝酸塩等）、チアミン誘導体、例えば、プロスルチアミン、フルスルチアミン、オクトチアミン、アリチアミン、チアミンジスルフィド、O-ベンゾイルチアミンジスルフィド、チアミンモノホスフェートジスルフィド、O-, S-ジベンゾイルチアミン、S-ベンゾイルチアミン、ベンホチアミン、ジセチアミン、ジクロカルボチアミンおよびそれらの塩（例えば、塩酸塩、硝酸塩、リン酸塩、硫酸塩等の酸付加塩）等が挙げられる。本発明はビタミンB<sub>1</sub>類の中でも、とりわけ、チアミン、硝酸チアミン、塩酸チアミン、フルスルチアミンおよび塩酸フルスルチアミンの安定性の向上に特に有効である。特に限定するものではないが、ビタミンB<sub>1</sub>類は、通常、液剤中に0.001~0.1重量%、好ましくは0.002~0.08重量%程度配合される。

【0007】 シクロデキストリンは、デンプンに酵素を作用させて得られる環状オリゴ糖であり、ブドウ糖が構成単位になっている。このブドウ糖の数が6つ環状に結合したものがα-シクロデキストリン、7つがβ-シクロデキストリン、8つがγ-シクロデキストリンとして知られており、ちょうど底なしのバケツのような構造をしている。この底なしバケツの壁の外側が親水性、内側が疎水性であること、また、包接性を有することで化学反応を速めたりする触媒機能を持つという極めて特異な性質であることが判明し、20年ほど前から急に注目されるようになってきた。シクロデキストリンは香料などの揮発性を抑制したり、酵素分子としての触媒を断ち食品や医薬品の酸化を防止し、さらに水に溶けにくい成分の可溶化という働きをすることから主に食品や医薬品、また化粧品などの分野で近年、広く使用されている。

50 【0008】 本発明によれば、これら3種類のシクロデ

キストリンの中で、特にブドウ糖の数が7つ環状に結合した $\beta$ -シクロデキストリンがビタミンB<sub>1</sub>類の安定性を向上させることができた。したがって、本発明においては、 $\beta$ -シクロデキストリンまたはそれを主体とするシクロデキストリンを使用することが好ましい。液剤中のシクロデキストリンの濃度は、この $\beta$ -シクロデキストリンが0.0005～0.015モル濃度好ましくは0.0008～0.011モル濃度となるようにすることが望ましい。 $\beta$ -シクロデキストリンの濃度が0.003モル濃度以下であると、ビタミンB<sub>1</sub>類を安定化することができず、また、0.015モル濃度を越えて配合しても、その効果は変わらないが、不経済となり、また、容易に溶解しなくなるので、望ましくない。特に限定するものではないが、液剤中のビタミンB<sub>1</sub>類と $\beta$ -シクロデキストリンの含有比は、重量比でビタミンB<sub>1</sub>類： $\beta$ -シクロデキストリンが1：4～1：600程度が好ましい。

【0009】本発明の液剤は安定性の面からpH2～7の範囲が好ましく、pH2.5～6.5の範囲がさらに好ましい。pHがこの範囲を外れると、ビタミンB<sub>1</sub>類の安定性に影響を及ぼす。本発明の液剤はさらに有機酸または無機酸を配合することができる。かかる有機酸としては、例えば、クエン酸、DL-リジンゴ酸、酒石酸、乳酸などを挙げることができる。また、無機酸としては、例えば、塩酸、リン酸などを挙げることができる。

【0010】本発明の液剤には上記成分の他、通常液剤に用いることが可能な成分、例えば、リボフラビン、リ

ボフラビン誘導体（例、酪酸リボフラビン、リン酸リボフラビンナトリウム等）、ピリドキシン、ピリドキシンの薬学的に許容される塩（例、ピリドキシン塩酸塩等）、ピリドキシン誘導体（例、ピリドキサルリン酸、ピリドキサミンリン酸等）、ビタミンB<sub>12</sub>（例、シアノコバラミン、ヒドロキソコバラミン、酢酸ヒドロキソコバラミン、メチルコバラミン等）、アミノエチルスルホン酸、アスパラギン酸、アルギニン、アスコルビン酸、ニコチン酸アミド、ビタミンAもしくはその誘導体、ビタミンD、ビタミンEもしくはその誘導体、塩化カルニチン、コンドロイチン硫酸ナトリウム、カフェイン、保存剤などを配合することができる。

【0011】本発明の内服用液剤は、所望の成分を混合、溶解、ろ過するような自体公知の方法に従って製造できる。

#### 【0012】

【実施例】以下に試験例、比較例および実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、以下の試験例、比較例において塩酸フルスルチアミン含量の定量は、液体クロマトグラフィーで行った。

#### 試験例1

下記実施例1の方法に準じて表1の1～7の処方に従つて内服用液剤を調製し、表1に記載の条件で保存し、調製直後の塩酸フルスルチアミン含量に対する保存後の塩酸フルスルチアミンの残存率を測定した。

【表1】

成分名	1	2	3	4	5	6	7
塩酸フルスルチアミン	10mg	10mg	10mg	10mg	10mg	10mg	10mg
リン酸リボフラビンナトリウム	—	—	—	—	—	—	—
クエン酸	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg
精製白糖	10g	10g	10g	10g	10g	10g	10g
$\alpha$ -シクロデキストリン	—	—	—	—	—	300 mg	—
$\beta$ -シクロデキストリン	—	50mg mg	100 mg	300 mg	600 mg	—	—
$\gamma$ -シクロデキストリン	—	—	—	—	—	—	300 mg
全量	50mL	50mL	50mL	50mL	50mL	50mL	50mL
直後	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
60℃1週間	94.4	94.6	94.8	94.6	94.8	95.1	94.3
60℃2週間	87.4	88.2	87.8	88.6	89.2	87.5	86.4
60℃3週間	74.5	79.5	80.6	82.2	83.6	77.1	72.4
60℃4週間	67.8	71.8	72.0	76.1	77.4	67.7	63.6

表1から明かなごとく、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\gamma$ -シクロデキストリンに比べ、 $\beta$ -シクロデキストリンが優れたビタミンB<sub>1</sub>類安定化効果を示す。

**【0013】試験例1～4および比較例1**

試験例および比較例の処方

成分名	試験例1	試験例2	試験例3	試験例4	比較例1
塩酸フルスルチアミン	10mg	10mg	10mg	10mg	10mg
クエン酸	250mg	250mg	250mg	250mg	250mg
$\beta$ -シクロデキストリン	50mg	100mg	300mg	600mg	—
精製白糖	10g	10g	10g	10g	10g
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	加えて 50mL	加えて 50mL	加えて 50mL	加えて 50mL	加えて 50mL
pH	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0

**【0014】**試験例1～4および比較例1の液剤を60℃の恒温槽に21日間保存し、液剤中の塩酸フルスルチアミン含量を測定した。表3に調製直後に対する60℃、21日間後の塩酸フルスルチアミンの残存率(%)を示す。

**【表3】**

塩酸フルスルチアミンの残存率(60℃、21日間)	
	残存率%(対開始時)
試験例1	79.5
試験例2	80.6
試験例3	82.2
試験例4	83.6
比較例1	74.5

表3に示すごとく、 $\beta$ -シクロデキストリンを配合することにより、塩酸フルスルチアミンが安定化した。

**【0015】**

塩酸フルスルチアミン	10mg
リン酸リボフラビンナトリウム	15.25mg
塩酸ピリドキシン	10mg
ニコチン酸アミド	60mg
L-アスパラギン酸ナトリウム	125mg
アミノエチルスルホン酸	1500mg
塩化カルニチン	100mg
無水カフェイン	50mg
クエン酸	150mg
酒石酸	50mg
乳酸	0.1mL
$\beta$ -シクロデキストリン	50mg
精製白糖	5g
粉末還元麦芽糖水アメ	4g
安息香酸ナトリウム	35mg
バラオキシ安息香酸エチル	2.5mg
香料	微量
塩酸	適量(pH3.0)

## 精製水

加えて50mL

上記各成分を混合溶解し、0.45μmのメンブランフィルターでろ過し、試験溶液を得た。

## 実施例2

塩酸フルスルチアミン	10mg
リン酸リボフラビンナトリウム	15.25mg
塩酸ピリドキシン	10mg
ニコチン酸アミド	60mg
L-アスパラギン酸ナトリウム	125mg
アミノエチルスルホン酸	1500mg
塩化カルニチン	100mg
無水カフェイン	50mg
クエン酸	150mg
酒石酸	50mg
乳酸	0.1mL
β-シクロデキストリン	100mg
精製白糖	5g
粉末還元麦芽糖水アメ	4g
安息香酸ナトリウム	35mg
バラオキシ安息香酸エチル	2.5mg
香料	微量
塩酸	適量 (pH 3.0)
精製水	加えて50mL

上記各成分を混合溶解し、0.45μmのメンブランフィルターでろ過し、試験溶液を得た。

## 実施例3

塩酸フルスルチアミン	10mg
リン酸リボフラビンナトリウム	15.25mg
塩酸ピリドキシン	10mg
ニコチン酸アミド	60mg
L-アスパラギン酸ナトリウム	125mg
アミノエチルスルホン酸	1500mg
塩化カルニチン	100mg
無水カフェイン	50mg
クエン酸	150mg
酒石酸	50mg
乳酸	0.1mL
β-シクロデキストリン	200mg
精製白糖	5.5g
粉末還元麦芽糖水アメ	3g
ハチミツ	0.5g
安息香酸ナトリウム	35mg
バラオキシ安息香酸エチル	2.5mg
香料	微量
塩酸	適量 (pH 3.0)
精製水	加えて50mL

上記各成分を混合溶解し、0.45μmのメンブランフィルターでろ過し、試験溶液を得た。

## 実施例4

塩酸フルスルチアミン	10mg
------------	------

9

リン酸リボフラビンナトリウム	15. 25mg
塩酸ピリドキシン	10mg
ニコチン酸アミド	60mg
L-アスパラギン酸ナトリウム	125mg
アミノエチルスルホン酸	1500mg
塩化カルニチン	100mg
無水カフェイン	50mg
クエン酸	130mg
β-シクロデキストリン	300mg
精製白糖	5. 5g
粉末還元麦芽糖水アメ	3g
ハチミツ	0. 5g
ステビア抽出精製物	5mg
安息香酸ナトリウム	35mg
バラオキシ安息香酸エチル	2. 5mg
香料	微量
塩酸	適量 (pH 3. 0)
精製水	加えて50mL

上記各成分を混合溶解し、0.45μmのメンブランフィルターでろ過し、試験溶液を得た。

20.

## 実施例5

塩酸フルスルチアミン	10mg
リン酸リボフラビンナトリウム	15. 25mg
塩酸ピリドキシン	10mg
ニコチン酸アミド	60mg
L-アスパラギン酸ナトリウム	125mg
アミノエチルスルホン酸	1500mg
塩化カルニチン	100mg
無水カフェイン	50mg
クエン酸	130mg
酒石酸	50mg
乳酸	0. 06mL
β-シクロデキストリン	50mg
精製白糖	5g
粉末還元麦芽糖水アメ	4g
安息香酸ナトリウム	35mg
バラオキシ安息香酸エチル	2. 5mg
香料	微量
塩酸	適量 (pH 3. 0)
精製水	加えて50mL

上記各成分を混合溶解し、0.45μmのメンブランフィルターでろ過し、試験溶液を得た。

【0020】

## 実施例6

塩酸フルスルチアミン	10mg
リン酸リボフラビンナトリウム	15. 25mg
塩酸ピリドキシン	10mg
ニコチン酸アミド	60mg
L-アスパラギン酸ナトリウム	125mg
アミノエチルスルホン酸	1500mg
塩化カルニチン	100mg

11	
無水カフェイン	50 mg
クエン酸	150 mg
酒石酸	30 mg
乳酸	0.06 mL
$\beta$ -シクロデキストリン	100 mg
精製白糖	5 g
粉末還元麦芽糖水アメ	4 g
安息香酸ナトリウム	35 mg
パラオキシ安息香酸エチル	2.5 mg
香料	微量
塩酸	適量 (pH 3.0)
精製水	加えて 50 mL

上記各成分を混合溶解し、0.45  $\mu$ mのメンブランフィルターでろ過し、試験溶液を得た。

## 実施例7

塩酸フルスルチアミン	10 mg
リン酸リボフラビンナトリウム	15.25 mg
塩酸ピリドキシン	10 mg
ニコチン酸アミド	60 mg
L-アスパラギン酸ナトリウム	125 mg
アミノエチルスルホン酸	1500 mg
塩化カルニチン	100 mg
無水カフェイン	50 mg
クエン酸	150 mg
酒石酸	50 mg
乳酸	0.06 mL
$\beta$ -シクロデキストリン	200 mg
精製白糖	5 g
粉末還元麦芽糖水アメ	4 g
安息香酸ナトリウム	35 mg
パラオキシ安息香酸エチル	2.5 mg
香料	微量
塩酸	適量 (pH 3.0)
精製水	加えて 50 mL

上記各成分を混合溶解し、0.45  $\mu$ mのメンブランフィルターでろ過し、試験溶液を得た。

## 実施例8

塩酸フルスルチアミン	10 mg
リン酸リボフラビンナトリウム	15.25 mg
塩酸ピリドキシン	10 mg
ニコチン酸アミド	60 mg
L-アスパラギン酸ナトリウム	125 mg
アミノエチルスルホン酸	1500 mg
塩化カルニチン	100 mg
無水カフェイン	50 mg
クエン酸	150 mg
酒石酸	50 mg
乳酸	0.1 mL
$\beta$ -シクロデキストリン	300 mg
精製白糖	5 g

## 12

13

粉末還元麦芽糖水アメ	4 g
安息香酸ナトリウム	3.5 mg
パラオキシ安息香酸エチル	2.5 mg
香料	微量
塩酸	適量 (pH 3.0)
精製水	加えて 50 mL

上記各成分を混合溶解し、0.45 μm のメンブランフィルターでろ過し、試験溶液を得た。

## 実施例9

塩酸フルスルチアミン	1.0 mg
リン酸リボフラビンナトリウム	1.5, 2.5 mg
塩酸ピリドキシン	1.0 mg
ニコチン酸アミド	6.0 mg
L-アスパラギン酸ナトリウム	1.25 mg
アミノエチルスルホン酸	1.500 mg
塩化カルニチン	1.00 mg
無水カフェイン	5.0 mg
クエン酸	1.50 mg
酒石酸	5.0 mg
乳酸	0.1 mL
β-シクロデキストリン	6.00 mg
精製白糖	5 g
粉末還元麦芽糖水アメ	4 g
安息香酸ナトリウム	3.5 mg
パラオキシ安息香酸エチル	2.5 mg
香料	微量
塩酸	適量 (pH 3.0)
精製水	加えて 50 mL

上記各成分を混合溶解し、0.45 μm のメンブランフィルターでろ過し、試験溶液を得た。

## 【0024】

【発明の効果】本発明によれば、β-シクロデキストリ

14

## 【0023】

塩酸フルスルチアミン	1.0 mg
リン酸リボフラビンナトリウム	1.5, 2.5 mg
塩酸ピリドキシン	1.0 mg
ニコチン酸アミド	6.0 mg
L-アスパラギン酸ナトリウム	1.25 mg
アミノエチルスルホン酸	1.500 mg
塩化カルニチン	1.00 mg
無水カフェイン	5.0 mg
クエン酸	1.50 mg
酒石酸	5.0 mg
乳酸	0.1 mL
β-シクロデキストリン	6.00 mg
精製白糖	5 g
粉末還元麦芽糖水アメ	4 g
安息香酸ナトリウム	3.5 mg
パラオキシ安息香酸エチル	2.5 mg
香料	微量
塩酸	適量 (pH 3.0)
精製水	加えて 50 mL

ンを添加することにより、ビタミンB<sub>1</sub>類を含有する内  
30 服用液剤におけるビタミンB<sub>1</sub>類を安定化させることができる。

---

フロントページの続き

F ターム(参考) 4C076 AA12 BB01 CC24 DD41 DD43  
DD45 DD51 DD57 DD60 DD67  
EE39 FF11 FF63  
4C086 AA01 BC83 MA02 MA05 MA17  
MA52 NA03 ZC25